FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — N° ——

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

GEORGES LHÉRITIER

Interne des Hôpitaux du Havre

né le 9 Juillet 1898, à St-André-de-Sangonis (Hérault)

Traitement des Tuberculoses Chirurgicales par le Vaccin de Vaudremer

Président : M. LECENE, *Professeur*

PARIS
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, Rue Racine, 15

1926

LE DOYEN ..... M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANCON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT. CHAUFFARD. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	
BRAMI	Pathologie médicale
LGRAVE ..	Pathologie chirurgicale.
JBERTIN .	Pathologie médicale
ASSET	Pathologie chirurgicale.
AUDOUIN ..	Pathologie médicale
NET	Physiologie.
LANCHE-TIERE	Chimie biologique.
RANCA	Histologie.
RULE	Pathologie médicale
USQUET ..	Pharmacologie et matière médicale.
ADENAT....	Pathologie chirurgicale.
HAMPY	Histologie,
HIRAY	Pathologie médicale
LERC	Pathologie médicale
EBRE ,,....	Hygiène.
DE JONC .	Anatomie pathologique.
UVOIR	Médecine légale.
ALLE	Obstétrique.
ESSINGER	Pathologie médic.
OIX	Pathologie médicale
ARNIER ..	Pathologie expérimentale.
ARVIER....	Pathologie médicale
EITS-BOYER	Urologie.
OVELACQUE	Anatomie.
YEUX ...	Parasitologie.

MM.	
LABBE Henri	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER..	Obstétrique.
LEMAITRE .	Oto-rhino-laryngogie.
LEMIERRE ..	Pathologie médicale
LEVY SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie médicale
LIAN	Pathologie médicale
MATHIEU....	Pathologie chirurgicale.
METZGER ..	Obstétrique.
MOCQUOT ..	Pathologie chirurgicale.
MONDOR ...	Phathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE ..	Pathologie médicale
RICHET Fils..	Physiologie.
ROUVIERE ..	Anatomie.
TANON	Pathologie médicale
TIFFENEAU	Pharmacologie et matière médicale
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie
VILLARET ..	Pathologie médicale
WELTER ...	Ophtalmologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

HM.	
MUS.....	Physiologie.
UGEROT..	Pathologie médicale
JENIOT ...	Obstétrique

MM.	
RETTERER .	Histologie.
ROUSSY	Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DU COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médic
CHEVASSU..	Clinique chirurgicale.	LŒPER	Clinique médica
LAIGNEL-LA VASTINE ..	Clinique médicale	PROUST	Clinique chirur cale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.	RATHERY ..	Clinique médica
		SCHWARTZ .	Clinique chirur cale.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé .	Chargé du cours de chirurgie orthop que chez l'adulte pour les accide du travail, les mutilés de guerre et infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLAY BERT....	Education physique.
LEDOUX-LEBARD ..	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les nions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur do aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon PERE bien aimé

A ma MERE

Témoignage de ma piété filiale et de ma plus tendre affection.

A ma SŒUR et mes FRERES

A mon Cousin COURAL

Témoignage de vive reconnaissance

A mes CAMARADES d'internat

A mes MAITRES

de la Faculté de médecine de Paris

MM. GILBERT, VILLARET, NOBECOURT, LENORMANT, MAUCLAIRE, MOURE, DEMELIN, DEVRAIGNE.

A mes MAITRES

dans les hôpitaux du Hâvre

MM. DEHELLY, DEVILLE, SEBALD, LAURENT, THOREL

A M. le Professeur LECENE

Professeur de pathologie chirurgicale

Chirurgien à l'hôpital St-Louis

qui nous a fait le grand honneur de présider notre thèse

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder ce travail, au seuil de notre vie de médecin praticien, nous tenons à rendre un hommage particulier au Dr Dehelly, ancien interne de Paris, chirurgien des hôpitaux du Hâvre, à qui nous devons nos connaissances chirurgicales.

Il a toujours été pour nous un maître affectueux et nous a honoré de sa confiance; aussi nous lui conserverons toujours la plus profonde gratitude.

Nous voulons également remercier le Dr Guillot, ancien interne de Paris, chirurgien des hôpitaux du Havre, qui, avec l'autorisation du Dr Vaudremer, nous a fourni de précieuses indications pour notre thèse — C'est dans son service, à l'hôpital Pasteur qu'ont été recueillies les observations que nous fournissons et que nous devons à l'obligeance de notre camarade et ami le Dr Laymond.

INTRODUCTION

Les premiers essais bactériothérapiques de la tuberculose remontent à la fin du siècle dernier. Depuis ils ont tenté un très grand nombre de bactériologistes et ils se sont multipliés.

Mais il faut reconnaître que jusqu'à ces temps derniers, malgré le très gros effort fourni et les différentes techniques employées, les résultats ont été peu satisfaisants. Rares sont les malades qui ont été guéris ou même seulement améliorés d'une façon manifeste.

Avant d'arriver à l'étude du vaccin de Vaudremer qui fera l'objet de notre thèse, il ne nous paraît pas inutile de rappeler auparavant les principaux essais de vaccinothérapie tentés jusqu'à ce jour.

Nous espérons montrer de cette façon les différentes conceptions qui ont présidé à l'élaboration de ces vaccins et mettre en relief les caractéristiques de celui de Vaudremer.

Chapitre I

LES PRINCIPAUX VACCINS EMPLOYES

a) *Essais de vaccination par la tuberculine ou les extraits bacillaires.*

Ces poisons tuberculeux, s'ils n'exercent aucune action toxique sur les organismes vierges de toute infection tuberculeuse sont incapables de conférer à ces organismes une véritable immunité.

La tuberculinothérapie, à l'encontre de ce qui semble résulter des expériences faites chez l'homme par Mollers et Aeineman, ne fait acquérir aux sujets déjà infectés, aucune résistance à l'intoxication par ces poisons. Au contraire elle a un effet nettement néfaste et aggravant.

b) *Essais de vaccination par les bacilles tués ou modifiés par divers agents physiques ou chimiques.*

1° *Bacilles* tués par chauffage

Les résultats n'ont pas été concluants ainsi que le montrent les recherches de Dembinski à l'Institut Pasteur chez les lapins et celles de Maragliano chez l'homme. Celui-ci insérait dans une scarification faite au bras, comme pour la vaccination antivariolique une parcelle d'emulsion concentrée et glycérinée de bacilles stérilisés par chauffage. Les résultats contrôlés à Philadelphie sous

la direction de Lawrence Flick se sont montrés nuls. Ceux obtenus par Calmette et Guérin chez les bovides ne sont guère plus satisfaisants.

2° *Lipoïdes* bacillaires et bacilles traités par les réactifs dissolvant les lipoïdes.

Les premiers ne possèdent ni propriété antigène ni pouvoir immunisant comme l'ont montré entre autres Vallée, puis Calmette et Guérin.

Les seconds peuvent être utilisés comme antigènes, mais n'ont que peu d'action comme vaccins. Les résultats obtenus par Louis Martin et Vaudremer chez les cobayes ont été très inconstants.

3° *Bacilles* traités par divers réactifs chimiques.

Les bacilles traités par des réactifs modifiant profondément leur constitution chimique perdent toute action. Levy, Blumenthal et Maxner en traitant les bacilles par des substances anodines (glycérine, urée, galactose) ont trouvé un vaccin qu'ils ont nommé le « Tébéan » qui d'ailleurs ne parait susceptible que de conférer une faible résistance à l'infection tuberculeuse.

Rabinowitsch préfère ne pas tuer les bacilles et cherche à les modifier en les cultivant en présence de petites quantités de formol. La virulence s'atténue dans ces conditions et les cobayes qui reçoivent sous la peau deux milligrs de ces bacilles résistent, quelques semaines plus tard, à l'inoculation d'une dose rapidement mortelle pour les témoins.

Passini et Wittgenstein font passer les crachats tuberculeux, après liquéfaction à travers un filtre de porcelaine poreuse. En injectant le liquide obtenu sous la peau des bacillaires, ils estiment avoir réalisé une auto-tuberculino-vaccination idéale agissant à la fois contre le B. K. et les microbes d'infection mixte. Les résultats sont demeurés médiocres.

4° *Bacilles* tués ou modifiés par les radiations lumineuses :

Aucun résultat pratique n'a été obtenu.

5° *Bacilles* soumis aux actions diastasiques :

Certaines diastases étrangères telles que le suc de droséra et mieux certains ferments cellulaires en particulier ceux produits par les lymphocytes des ganglions ou de la rate paraissent atténuer la virulence des bacilles et les rendre aptes à être employés comme vaccins.

En résumé aucune des méthodes ayant pour objet de détruire plus ou moins complètement la vitalité des bacilles de Koch pour le transformer en vaccin n'a donné de résultats satisfaisants. Il semble cependant que lorsque le protoplasma bacillaire n'est pas trop profondément modifié, on puisse obtenir certains effets favorables de résistance aux infections graves.

c) *Essais de vaccination par les bacilles virulents ou atténués.*

Les premiers essais furent faits par Cavagnis en 1886

puis par Grancher et Martin en inoculant aux lapins des cultures dont la vitalité était très affaiblie par vieillissement dans les milieux artificiels, puis ensuite des cultures de plus en plus jeunes et virulentes. Les résultats furent peu heureux ainsi que ceux obtenus dans les années suivantes (Richet et Héricourt, Gilbert et Roger).

La période féconde de vaccination commence avec Von Behring en 1902.

1° *Bovovaccination* de Behring.

Cette méthode est destinée aux bovidés. Elle consiste à inoculer aux jeunes veaux par voie veineuse une petite quantité de vieille culture de bacilles de Koch d'origine humaine desséchée dans le vide et dont la virulence est très réduite pour le cobaye. La résistance assez nette à l'infection par voie veineuse trois mois après la vaccination s'épuise assez vite. Quant à la résistance des sujets vaccinés à la contagion, elle est peu marquée et ne se prolonge pas au delà de quelques mois.

2° *Nous ne citerons* que pour mémoire les vaccins suivants employés en médecine vétérinaire et qui ont donné des résultats inférieurs au bovovaccin :

Le Tauruman de R. de Koch et Schütz, Neufeld et Miessner,

L'Antiphymatol de Klimmer de Dresde, vaccin mixte préparé avec des B. K. accoutumés à vivre dans l'organisme des salamandres et qui ne sont plus pathogénes pour les mammifères.

Le vaccin de Heymans de Gand.

Le vaccin de S. Arloing qui paraissait intéressant mais dont les expériences interrompues par le décès de l'auteur, empêchent toute conclusion ferme.

3° *Méthode de Friedmann :*

Cet auteur a isolé d'une tortue d'eau un bacille acido-résistant dépourvu de toute virulence pour les animaux à sang chaud. Il l'a proposé comme remède curatif contre la tuberculose humaine. L'expérimentation surtout en Allemagne et aux Etats-Unis a prouvé que ce vaccin n'avait en réalité aucun pouvoir immunisant ou curatif.

4° *Vaccin de J. Ferran* de Barcelone.

Les recherches de cet auteur sont très intéressantes, car elles ont un certain rapport avec celles de Vaudremer. Pour Ferran le bacille de Koch dériverait par une série de « mutations » successives d'une bactérie saprophyte non acido-résistante, incapable de produire par elle-même des lésions tuberculeuses mais susceptibles d'engendrer des lésions inflammatoires. L'ubiquité de cette bactérie originelle expliquerait la grande diffusion de l'infection bacillaire, en particulier la fréquence des réactions positives à la tuberculine chez les sujets en apparence sains. Son inocuité permettrait de l'utiliser comme virus vaccinant. Les expériences sont encore trop récentes pour que l'on puisse se rendre compte de son efficacité.

5° *Vaccination* pour virus tuberculeux sensibilisé.

Vallée et Guinard ont essayé d'appliquer à la tubercu-

lose la méthode de préparation des virus sensibilisés imaginée par Besredka. Les résultats n'ont pas été intéressants.

Fritz Meyer a traité directement les bacilles par le sérum antituberculeux de Rüppel et Rickmann très agglutinant. Il en a fait un vaccin employé en thérapeutique humaine qui n'a pas donné de bons résultats.

6° *Marino* a réussi à atténuer la virulence des B. K. en les introduisant dans le tube digestif de la sangsue. Il a obtenu une souche non virulente pour le cobaye qu'il se propose d'employer comme vaccin.

7° *Les essais de vaccination* par émulsions de ganglions tuberculeux, tentés par différents auteurs ont été nuls.

8° *Méthode de Bruschettini* (de Gènes)

Bruschettini a préparé un sérum qu'il employait en mélange avec un vaccin microbien spécial. Les animaux producteurs de ce sérum étaient immunisés avec des quantités croissantes d'endotoxines obtenues en provoquant chez les lapins un exsudat pleural au moyen d'injections d'aleurone et de bacilles, puis par voie intraveineuse avec des bacilles chauffés à 60° pendant deux heures. Ce sérum vaccin a donné des résultats peu encourageants tant en Italie qu'en Grande Bretagne.

9° *Essais de vaccination* par inoculations de doses croissantes de bacilles virulents.

Cette méthode qui parait avoir donné des résultats in-

téressants chez les cobayes en les protégeant des réinfections ne saurait être appliquée à l'homme car les sujets ainsi pseudo-vaccinés resteraient en réalité des infectés et demeureraient constamment sous la menace d'une extension de leurs foyers.

10° *Essais d'immunisation* par les voies digestives.

Calmette et Guérin ont été amenés à faire ingérer des virus-vaccins à la suite de cette constatation que les humains comme les animaux contractent facilement la tuberculose par voie intestinale. De leurs essais ainsi que de ceux de Arloing et de Behring, il se dégage clairement la preuve que chez les jeunes bovins l'immunité peut être obtenue par ingestion de virus-vaccin vivants. Vis à vis de la contamination naturelle par cohabitation, comme vis à vis de l'infection provoquée, ce mode de vaccination parait offrir des avantages appréciables, surtout au point de vue durée de la résistance, sur la vaccination par voie veineuse. Cette méthode ne saura d'ailleurs entrer dans la pratique que lorsqu'il pourra être fait usage, comme virus-vaccin, d'un microbe sûrement non tuberculigène, sinon avirulent.

11° *Vaccination* par bacilles biliés de Calmette et Guérin.

Ces auteurs ont constaté que les B. K. se cultivent parfaitement sur les milieux à base de pomme de terre ou de gelose, saturés de bile glycérinée à cinq pour cent, et

qu'après un certain nombre de réensemencements successifs sur ce milieu l'aspect des cultures rappelle celles du bacille morveux. Leur virulence décroît progressivement d'une façon considérable. Aussi il leur a paru que l'emploi de ce bacille est à coup sûr inoffensif. L'homme en supporte impunément l'injection de un dixième de milligramme dans les veines et cependant ce bacille a gardé la propriété essentielle pour la production de l'immunité antituberculeuse de pouvoir vivre en symbiose comme simple saprophyte avec des cellules lymphatiques sans les altérer. Ce vaccin essayé actuellement pour la vaccination des jeunes enfants parait donner des résultats très encourageants. Mais il faudra attendre le recul du temps avant d'avoir une opinion exacte.

Chapitre II

LE VACCIN DE VAUDREMER

Vaudremer a fait faire à la vaccination antituberculeuse un grand pas. Par des recherches déjà anciennes qu'il a complétées considérablement ces années dernières, il a montré que la forme acido-alcoolo-résistante du bacille tuberculeux n'était pas la seule que pouvait présenter ce microbe. En utilisant des milieux de culture nouveaux, il a pu mettre en évidence des aspects mycéliens du B. K. poussant facilement, se repiquant et ayant perdu les propriétés tinctoriales classiques ainsi que l'acido-résistance.

MILIEUX DE CULTURE

a) *Milieu solide.*

En cultivant les B. K. non plus sur le milieu classique glycériné mais sur de la gélose ordinaire sans trace de glycérine, il vit que ces B. K. après une série de repiquages précoces devenaient peu ou pas acido-résistants et se coloraient par la méthode de Gram. Ils reprennent l'acido-résistance quand on les réensemence ensuite sur pomme de terre glycérinée. Ces faits qui cependant n'ont pu être constatés par Bruno Pelettini de Pise ne font plus

de doute pour Vaudremer qui les renouvelle depuis plus de quatre ans.

b) *Milieu liquide* sans glycérine.

1° Ensemencements en surface :

Le bacille de Koch pousse d'ailleurs tout aussi bien s'il est ensemencé sur un bouillon de pommes de terre bouillies dans un litre d'eau neutralisée jusqu'à réaction neutre au tournesol et stérilisée à 120° pendant une demi-heure. On obtient en trois semaines des cultures en voile d'une extraordinaire abondance formées de bacilles tuberculeux plus longs et plus minces qu'ordinairement, granuleux, peu ou pas acido-résistants. Ces cultures redeviennent normales sur les milieux habituels de pommes de terre glycérinés. Le fait le plus important est qu'il est impossible de déceler la tuberculine dans le bouillon de pommes de terre sans glycérine ayant servi à la culture. D'ailleurs l'injection de ce liquide à la dose de quatre centimètres cubes sous la peau de cobayes tuberculisés depuis deux mois ne tue pas ces animaux alors que la tuberculine vétérinaire habituelle à la dose de deux centimètres cubes les tue en deux jours.

2° Ensemencements en profondeur

En ensemençant la bacille de Kock non plus sur mais dans un milieu liquide favorable, Vaudremer a constaté qu'il poussait également. Ces milieux sont nombreux. Après recherches, Vaudremer et Hauduroy ont constaté

que le meilleur était l'eau de pommes de terre. A 38° en 48 heures les bacilles de Kock deviennent polymorphes, se colorent bien au Gram. Certains sont déjà cyanophyles; l'acido-résistance a disparu. A la température ambiante pour arriver à ce résultat, il faut attendre deux mois environ.

Ces formes ne sont que le premier stade de la transformation du genre bacillaire qui prend petit à petit un aspect nettement mycelien. Elles deviennent géantes, se ramifient en longs filaments qui bourgeonnent. Puis les bourgeons se détachent et deviennent libres. A ce stade elles semblent n'avoir plus aucun rapport avec les bacilles de Kock habituels. Et pourtant sans aucune espèce de doute, il s'agit bien de formes dérivées des bacilles ensemencés. L'acido-résistance n'existe pas. Au bout d'un an, ces cultures qui repoussaient jusqu'alors sur la pomme de terre glycérinée ne repoussent plus sur aucun milieu usuel. Ce n'est que par ensemencement en profondeur dans de l'eau de pommes de terre qu'on peut les conserver.

FILTRATION

Certains éléments de ces cultures traversent le filtre Chamberland L 3. On retrouve ainsi que l'a montré Vaudremer dans les liquides filtres mis à l'étuve à 38° au bout de 48 heures des éléments ramifiés pareils à ceux contenus dans le liquide avant sa filtration. Un mois après réensemencements successifs de ces éléments dans le bouillon de pommes de terre, on constate dans les prépa-

rations la présence de formes bacillaires nouvellement créées présentant des granules et des ramifications. Elles ne prennent pas le Gram et ne sont pas acido-résistantes. Elles sont probablement semblables à celles décrites par Metchnikoff en 1888 comme formes involutives des bacilles de Koch et qu'il nomma « Sclerothrix Kochii. »

LESIONS TUBERCULEUSES CHIRURGICALES

Cette série de découvertes a été complétée par Vaudremer. En effet orienté par ces constatations, il a recherché dans les lésions tuberculeuses chirurgicales ces formes non décrites encore et il les a retrouvées toutes pareilles en ensemençant dans du bouillon de pommes de terre additionné de deux pour cent de gélose du pus de tumeurs blanches non filtulisées ou d'abcés froids fermés (cette condition est nécessaire pour avoir des cultures pures par ensemencement direct).

Il observe de cette façon dans ces cultures des formes variées, en massue, granulaires, bourgeonnantes ou non, des granules libres, semblables aux formes involutives signalées plus haut.

Ces travaux furent immédiatement contrôlés, étant donné leur importance particulière. Bezançon et Hauduroy les reprirent et constatèrent leur exactitude. Vaudremer et Hauduroy montrèrent en outre que les formes myceliennes existaient également dans les cultures normales de B. K.

Quelque temps après, dans le laboratoire de Calmette

Valtis, à Lyon Arloing, Dufourt, Malartre confirmèrent toutes ces recherches.

Enfin, en inoculant au cobaye les formes myceliennes du B. K., Vaudremer réussit à provoquer chez l'animal une tuberculose un peu spéciale soit au premier, soit au second passage. Et assez vite les bacilles acido-résistants classiques faisaient leur apparition.

L'idée de tenter une vaccination contre le bacilles tuberculeux normaux avec ses formes anormales venaient immédiatement à l'esprit.

ESSAIS DE VACCINOTHERAPIE

Par ce qui précède, on peut se rendre compte que pour être efficace un vaccin tuberculeux doit être obtenu avec des corps bactériens dépourvus d'enveloppe graisseuse, de tuberculine et d'acido-résistance.

Pour arriver à ce résultat, Vaudremer a trouvé deux procédés : 1° Par le premier, il empêche les bacilles d'acquérir ces propriétés. C'est un procédé lent qui consiste, comme nous l'avons vu à faire pousser les cultures dans des milieux très pauvres.

2° Par le deuxième, il enlève aux bacilles les propriétés qu'ils possèdent en se servant de milieux de culture vivants. C'est un procédé plus rapide.

Première méthode

Vaudremer en collaboration avec Mondet prit une souche humaine authentique provenant de la collection de l'Institut Pasteur. Cette souche poussée en voile sur bouillon glycériné fut repiquée sur bouillon de pom-

mes de terre sans glycérine. Au bout de six mois d'étuve à 38° le voile recouvrit la presque totalité du bouillon contenu dans un ballon plat de Fernbach. Le milieu de culture décanté à ce moment fut remplacé par le même volume d'eau distillée (200 cc). En agitant fortement le voile dans l'eau, Vaudremer obtint une émulsion homogène et stable de bacilles non acido-résistants. Celle-ci fut reportée en ampoules et stérilisée à 56° pendant trente minutes.

Vaccinothérapie animale.

Vaudremer injecta sous la peau du flanc gauche de huit cobayes deux cmc. d'émulsion et cinq jours après autant sous la peau du flanc droit. Trois cobayes moururent. Un mois et demi après, il laissa tomber une goutte d'émulsion de bacilles tuberculeux dans l'œil gauche des cinq cobayes vaccinés ainsi que de cinq témoins neufs. Les cinq témoins moururent du 8 au 20e jour suivant la contamination. Les cinq vaccinés demeurèrent vivants sans lésions apparentes et augmentèrent même de poids.

Un résultat aussi brillant n'avait jamais été obtenu. L'inoculation de la tuberculine par voie conjonctivo-palpebrale selon la méthode Calmette est en effet excessivement grave chez le cobaye. Ce vaccin qui est de date toute récente (cette année même) et qui semble devoir être efficace n'a pas encore été essayé chez l'homme.

Deuxième méthode

Elle consiste à enlever aux bacilles de Koch habituels leurs graisses, la tuberculine et l'acido-résistance. Vaudremer y est parvenu en faisant agir sur les germes tu-

berculeux les extraits filtrés de bactéries protéolytiques et de certains champignons riches en diastase, particulièrement le Penicillium glaucum et l'Aspergillus fumigatus.

Il s'agit donc de milieux de culture vivants. Après expériences, c'est le liquide de Raulin carbonaté ayant servi à la culture de l'Aspergillus fumigatus et stérilisé à froid par filtration sur bougie, qui a été reconnu le meilleur

Technique. — Une culture jeune d'Aspergillus fumigatus poussée sur gélose au bouillon de haricots est ensemencée sur du liquide de Raulin à deux pour cent, contenu dans des matras de Fernbach. Ces matras sont placés à l'étuve obscure et froide (15°). Au bout d'un mois, la récolte est mûre. Il faut alors décanter le mycelium et le broyer avec du sable dans un mortier stérile, puis filtrer sur bougie L. 3. le jus obtenu par broyage et le milieu de culture mélangés. La réaction est neutre à la phénolphtaléine.

Quand on fait macérer les bacilles acido-résistants dans ce liquide, on constate qu'après un mois de séjour à l'étuve à 38° un quart des bacilles de Koch est détruit, la tuberculine des corps bacillaires restant a disparu, les graisses des bacilles sont émulsionnées, l'acido-résistance est presque nulle, la virulence est faible. Les corps bacillaires restant conservent cependant encore des endotoxines thermostabiles qui résistent à une température de 110°.

Vaccinothérapie animale.

Inoculés dans les méninges du lapin, ces bacilles con-

fèrent à l'animal une résistance remarquable à l'inoculation virulente tuberculeuse intra-méningée.

Chez les cobayes, les animaux traités survivent cinq, six mois et même un an aux témoins même quand le traitement est commencé un mois après l'infection. Celui-ci consiste en une injection intradermique de cinq gouttes d'émulsion bacillaire faite tous les mois et renouvelée quatre fois. D'autres expériences prouvent que le liquide de macération filtré est tout aussi actif chez le cobaye que les bacilles eux-mêmes. Les animaux infectés présentant déjà le chancre d'inoculation, traités par des injections sous cutanées hebdomadaires de un cmc. de liquide filtré, ont cicatrisé leurs escarres et survécu parfois plus d'un an aux témoins.

Les pièces d'autopsie étudiées au microscope démontrent l'action de ces procédés thérapeutiques.

Vaccinothérapie humaine

A la suite de ces résultats obtenus sur les animaux de laboratoire, Vaudremer a essayé de faire un vaccin humain. Voici comment il procède :

Il prend des souches de bacille de Koch dans la collection du service de la tuberculine à l'Institut Pasteur et les fait pousser en voile sur bouillon glycériné. Quand la culture est agée de trois semaines, le bouillon est décanté et remplacé par le liquide aspergillaire filtré obtenu comme il est dit plus haut. Les flacons sont fermés avec des bouchons de caoutchouc, lutés à la paraffine et mis à l'étuve à 38° pendant un mois. Passé ce temps les ba-

cilles sont décantés, broyés au mortier stérile, repris par l'eau distillée, répartis en ampoules et chauffés à 100° pendant cinq minutes.

Il s'agit donc de bacilles morts qui contrairement à ce que l'on voit habituellement sont remarquablement tolérés par les animaux et par l'homme. Les émulsions employées sont faibles, leur aspect est à peine opalescent.

Antérieurement, au début de l'emploi de cette thérapeutique qui était pratiquée par voie intradermique dans la tuberculose pulmonaire évolutive grave, Vaudremer employait soit une émulsion forte, soit une émulsion faible. Les résultats de cette pratique ont été indiqué au Congrès de Bordeaux de 1923.

Les corps bacillaires employés étaient alors un mélange de quatre souches de bacilles humains virulents et d'une souche bovine.

Il en était de même au début de la vaccination dans les tuberculoses chirurgicales. Les émulsions employées étaient faibles et injectés à la dose de ½ à 1 cmc par la voie sous-cutanée.

Plus tard les doses augmentèrent.

Actuellement, Vaudremer prend trois souches de Bacille de Koch (humaine, bovine et équine) et les cultive suivant le même procédé mais séparément.

Il recommande pour le traitement la technique suivante :

Le 1er jour injection d'un cmc de souche humaine
le 5e jour — — bovine
le 9e jour — — équine

Faire une deuxième série à 2 cmc.

Il n'est pas utile d'augmenter les doses par la suite. En général douze injections suffisent, ce qui fait en fin de compte sept cmc de chacune des émulsions.

En procédant de cette nouvelle façon, on obtient des résultats meilleurs et surtout on évite dans la grande majorité des cas les abcès relativement fréquents que l'on avait au début de cette vaccinothérapie au lieu d'injection.

Chapitre III

OBSERVATIONS CLINIQUES

Les premières observations signalées ont été recueillies à Paris dans le service du Professeur Gosset.

On pourra les trouver consignées dans la Presse Médicale du 8 octobre 1924 n° 81 dans un article de Vaudremer lui-même. Au nombre de quinze, elles sont dans leur ensemble très favorables et montrent la plupart du temps la réelle efficacité du vaccin.

Nous ne les rapporterons pas dans notre thèse. Nous tenons en effet à ne signaler que des observations absolument originales relevées dans le service du Dr Guillot à l'hôpital Pasteur du Havre ainsi que quelques autres faites en ville par divers praticiens.

Nous signalons tous les cas traités à notre connaissance, les défavorables comme les favorables.

De cette façon, on pourra se faire une idée juste et impartiale de l'efficacité du vaccin de Vaudremer.

OBSERVATION I

Mlle Olga C. 28 ans. Pav. D. Hôp. Pasteur.

Malade atteinte d'un mal de Pott ancien et d'une coxalgie gauche avec abcès froid volumineux de la région des adducteurs remontant à deux mois environ.

Injection de 1/2 cmc. d'émulsion vaccinale le 13 décembre 1924 et le 15 janvier 1925.

Petite réaction locale au niveau des injections, sans fistulisation.

Dans les jours suivants, disparition complète de l'abcès et de toute douleur au niveau de l'articulation coxo-fémorale.

Revue en mars 1926 : Excellent état général et local. Guérison complète.

OBSERVATION II

M. André L. 35 ans. Pav. H. Hôp. Pasteur.

Malade atteint d'un mal de Pott lombaire avec volumineux abcès froid, ayant nécessité de nombreuses ponctions évacuatrices.

Injection de 1/2 cmc. de vaccin le 20 déc. 1924 et le 24 janvier 1925.

Peu de réaction locale.

L'abcès se tarit dans les jours suivants et le malade quitte le service en assez bon état le 7 février 1925.

Malade revient le 25 mars avec un abcès de la fosse iliaque droite nettement fluctuant et une bacillose du genou droit à forme synoviale.

En somme, amélioration seulement passagère.

OBSERVATION III

M. Le N. 18 ans, Pav. H. Hôp. Pasteur.

Ganglions bacillaires non fistulisés de la région carotidienne droite.

Deux injections de 1/2 cmc. de vaccin en mai 1925.

Peu de réaction locale.

Le 11 juin 1925, le malade quitte le service guéri.

Les ganglions sont revenus sensiblement à la normale.

Vu le 20 juillet : Excellent état général et local.

Revu en mars 1926. Excellente santé.

OBSERVATION IV

M. Au. Roger 19 ans. Pav. H. Hôp. Pasteur.

Osteite bacillaire de l'astragale, du scaphoïde et du cuboïde du pied droit qui sont en si mauvais état que l'amputation est envisagée.

Nombreuses ponctions doivent être pratiquées.

Injection de vaccin les 29 avril, 5, 11, 17, 23, 29 mai 1925.

Des ulcérations se produisent aux lieux d'injection : elles exigent quatre ou cinq mois de cicatrisation.

Très bon résultat local. Une radiographie montre que les contours osseux sont plus nets.

Les ponctions sont espacées progressivement puis supprimées.

Sorti en bon état.

Revu en février 1926 : Malade cliniquement guéri.

OBSERVATION V

Mlle V. Lucienne, 20 ans. Pav. D. Hôp. Pasteur.

Malade atteinte de bacillose des ganglions mésentériques et de coxalgie droite ancienne.

Injection de vaccin les 19, 25, 31 mai, 12, 17, 25 juin 1925.

Malade quitte le service nettement améliorée.

Revue en décembre 1925. On sent encore à la palpation de l'abdomen une masse dure. Malade souffre par intervalles d'entérite.

En somme l'amélioration parait avoir été passagère.

OBSERVATION VI

Mme T. Dr. Bluzat de Saint-Romain.

Tuberculose rénale bilatérale

Salpingite droite probablement bacillaire

Injection de vaccin les 16, 22, 28 mai, 3, 9, 15 juin 1925.

Dans les jours suivants, légère amélioration; en particulier diminution des phénomènes vésicaux et empâtement moins accentué du cul de sac droit. Cette amélioration n'a d'ailleurs été que passagère.

Revue en avril 1926. Etat général médiocre. Les symptômes locaux persistent.

OBSERVATION VII

Mlle Cr. Louise, Dr Dubos de Fécamp.

Début le 19 mars par des signes de pleurésie droite avec épanchement. Ponction positive le 28 mars.

En mai, signes de péritonite bacillaire avec légère ascite. Gros foie. Mauvais état général.

En juin on pratique six injections de vaccin. Résultat. Amélioration rapide de l'état général. Disparition progressive des signes pleuro-péritonéaux. Une ulcération s'est produite au niveau des injections. Revue en novembre : la Malade se porte très bien et peut être considérée comme cliniquement guérie.

OBSERVATION VIII

M. le V. Marie. Pav. H. Hôp. Pasteur.

Malade atteint d'épididymite bacillaire et de tuberculose rénale gauche. Pas de lésions pulmonaires.

Injection de vaccin les 7, 13, 19, 25, 31 juillet et 6 août 1925.

Pas de réaction au niveau des injections.

Aucune modification de l'état local ou général.

En somme, résultat nul.

OBSERVATION IX

Mme Eu. Clinique des Ormeaux. Le Havre.

Entre pour bacillose d'un ganglion cervical de la région carotidienne droite.

On retire du ganglion en voie de ramolissement vingt cmc de pus semi-liquide.

Injection de vaccin les 17, 22, 27 août, 2, 8, 14 sept. 1925.

On doit pratiquer également trois ponctions.

Résultat : Amélioration rapide. A la fin du traitement le ganglion ramolli n'est plus représenté que par une petite induration au niveau de laquelle la peau est pigmentée.

Une petite ulcération s'est produite au niveau de toutes les injections.

Revue en décembre : Bonne santé. Deux ulcérations ne sont pas encore complètement cicatrisées.

Revue en avril. Guérison complète. La pigmentation de la peau au niveau du ganglion a presque entièrement disparu.

OBSERVATION X

M. Co. Eugène, 52 ans. Pav. H. Hôp. Pasteur.

Arthrite bacillaire de l'épaule gauche, forme sèche.

Le malade souffre de son épaule depuis le 8 août.

On constate une limitation des mouvements surtout de l'abduction. Atrophie musculaire nette.

La radiographie montre une zone floue au niveau de la partie inférieure de la cavité glénoïde.

Injection de vaccin les 18, 24, 29 août, 3, 8, 13 sept. 1925.

Résultat : Disparition rapide de toute douleur.

Revu le 15 octobre : Articulation en très bon état.

Une petite ulcération s'est formée aux lieux d'injection.

Revu en février 1925. Guérison se maintient.

OBSERVATION XI

Mme Se. Clinique des Ormeaux. Le Havre.

Tuberculose péritonéale et intestinale.

Lésions scléreuses des poumons, type emphysème.

Etat général mauvais.

Six injections de vaccin en sept. et octobre 1925.

Résultat : Pas d'ulcération au niveau des injections.

Disparition de la diarrhée et des douleurs.

En fin novembre on note une augmentation de poids de 2 kilogs, mais une légère dyspnée persiste.

En somme amélioration très nette qui s'accentue dans les semaines qui suivent.

OBSERVATION XII

M. M. Francis, 15 ans. Clinique des Ormeaux.

Tuberculose rénale probable. Tuberculose vésicale.

Tuberculose épididymaire avec fistules.

Ce malade a subi une épididymectomie en avril 1925.

L'état général est précaire.

Six injections de vaccin sont faites en juillet et août 1925.

Résultat : A la fin du traitement, l'état général et local est stationnaire.

Revu le 15 février 1926 : Les fistules sont taries et fermées depuis 15 jours. L'état général est bon. Le malade déclare que ses forces lui sont revenues progressivement et rapidement à dater de septembre 1925.

Revu en mai 1926. L'état général est excellent. Les fistules ne se sont pas rouvertes.

OBSERVATION XIII

M. Le F. Georges, 45 ans. Hop. Pasteur.

Arthrite bacillaire du genou gauche.

Les douleurs articulaires ont débuté en sept. 1925 et persistent depuis cette date.

A la palpation, on détermine une douleur vive au niveau de l'insertion des ligaments latéraux internes.

Légère hydarthrose. Choc rotulien net.

On ne note pas de signes de bacillose pulmonaire.

Le B. Wasserman est négatif.

La radiographie montre les contours du plateau tibial flous. La hauteur de l'espace clair séparant les deux surfaces articulaires est nettement diminuée du côté malade.

Six injections vaccinales sont pratiquées en novembre et décembre 1925.

Amélioration rapide après le traitement.

Malade quitte le service fin janvier en bon état.

Revu en mai 1926. Malade est complètement guéri et peut vacquer à son travail comme avant sa maladie.

OBSERVATION XIV

M. P. Louis, 25 ans. Hôp. Pasteur.

Fistule bacillaire du grand trochanter gauche.

En avril 1925, apparition sans fièvre d'une tuméfaction de la région trochantérienne qui s'est fistulisée en juin. Depuis cette date, la fistule persiste.

On ne note pas de signes de bacillose pulmonaire.

Le B. Wasserman pratiqué est négatif.

Injection de vaccin les 17, 22, 27 nov., 1, 8, 13 déc.1925.

Dès le 27 novembre, la fistule est tarie et fermée. Elle s'ouvre à nouveau le 10 janvier et se ferme définitivement le 15 janvier 1926.

Revu en mai 1926, le malade est en excellent état.

OBSERVATION XV

M. D. Antoine R. Hilaire Colombel. Le Havre.

Osteo-arthrite bacillaire des os du pied (lésions siégeant sur le cuboïde et les trois cunéïformes).

Le début de la maladie remonte à juin 1925 par douleur et tuméfaction progressive du pied.

En novembre 1925, lors de son entrée à l'hôpital, on constate une douleur à la pression sur le bord int. du pied et une tuméfaction nette au niveau de la partie moyenne du pied.

La radiographie montre les lésions du cuboïde et des cuneiformes. Le B. Wasserman est négatif.

Injection de six ampoules de vaccin en décembre 1925. Amélioration nette et assez rapide. Diminution de la tuméfaction et sédation des douleurs.

En février 1926, si la guérison n'est pas encore complète, on note du moins une très grande amélioration.

OBSERVATION XVI

Mme L. Pav. D. Hôp. Pasteur.

Entre à l'Hôpital en novembre 1925 pour cystite (pollakiurie, sensation de brûlure à la fin des mictions). Examen cystoscopique : Bas fond vesical rouge. — Cathétérisme uréteral : Des bacilles de Koch sont trouvés dans les urines du rein gauche.

Dosage de l'urée sanguine 0 gr. 75.

Souffle systolique à la pointe avec hypertrophie cardiaque. Etat général très précaire.

L'état général ne permet pas de songer à enlever le rein gauche.

Six injections vaccinales sont faites en février 1926. Dès la 5e injection, on note une amélioration de l'état général. La malade a plus de forces. Les mictions s'espacent et sont de moins en moins douloureuses.

Quatre petits abcès se sont ouverts au niveau des injec-

tions qui ne sont pas encore guéris au début de mars. A cette date l'amélioration a l'air de persister.

OBSERVATION XVII

M. L., 35 ans. Hôp. Pasteur.

Bacillose de l'épididyme, des vésicules seminales et de la prostate remontant à plusieurs mois.

Sclérose pulmonaire bilatérale.

La température vespérale oscille autour de 38° depuis longtemps.

Le malade a subi une épididymectomie gauche en novembre 1925. Son état général reste mauvais.

Injection de vaccin les 12, 17, 24 février, 1, 6, 12 mars.

Dès la 3e piqure, le malade prétend sentir un soulagement qui persiste par la suite.

Mais la température ne descend pas et cliniquement on ne constate pas d'amélioration nette.

En somme, fin avril, le résultat est presque nul.

OBSERVATION XVIII

Mlle M. Alice, 12 ans, Dr Prieur. Le Havre.

Paraplegie spasmodique par pachyméningite d'origine pottique.

L'enfant a déjà eu deux corsets plâtres antérieuremnt.

Au début de janvier, on trouve une contracture considérable des membres inférieurs. Les pieds sont en varus équin et le Babinski est positif des 2 côtés. — La malade ne peut se tenir sur ses jambes.

On note également de la parésie vésicale.

Le B Wasserman est négatif. L'état général est bon.

Six injections de vaccin sont faites dans la 2e quinzaine de janvier et en février.

Après le traitement, la contracture des membres inférieurs a cédé. Les pieds toujours en varus équin se laissent mettre en bonne position.

Les phénomènes vésicaux ont complètement disparu.

Revu fin mars : L'enfant peut rester assise sans fatigue. Elle fait également quelques pas en s'appuyant. En somme amélioration nette.

OBSERVATION XIX

M. P. 20 ans. Hôp. Pasteur.

Péritonite bacillaire avec crises de constipation et de diarrhée.

A l'entrée, à la palpation on trouve un gateau induré dans la région ombilicale.

On pratique 12 injections du nouveau vaccin (4 souches humaines, 4 souches équines, 4 souches bovines) en janvier et février 1926.

Dès la 6e piqure, l'état général s'améliore et le malade augmente de poids.

En fin mars, le malade a gagné trois kilogs. Il a des selles normales. Le gâteau a fondu. Il y a donc amélioration considérable puisqu'il est trop tôt encore pour parler de guérison.

OBSERVATION XX

M. L. B. 20 ans. Dr Lemarchand. Le Havre.

Bacillose ganglionnaire cervicale bilatérale remontant à plusieurs mois.

En février 1926, un ganglion se fistulise à gauche.

Neuf injections de vaccin sont faites en février et mars. On se sert du nouveau vaccin.

La fistule est tarie complètement après la quatrième injection.

Le 15 avril, un ganglion de la région cervicale droite se ramollit et se fistulise.

Actuellement, le malade est en cours de traitement; les résultats ne paraissent pas satisfaisants.

De nombreux autres malades sont également en cours de traitement. Nous ne citerons pas leurs observations, car elles sont encore trop récentes et par conséquent incomplètes.

CONCLUSION

L'intéret du vaccin de Vaudremer est que sous son action, on n'assiste pas à un réveil des lésions locales ni à des réactions générales vives. Après les premières injections, la température des malades se stabilise, puis elle baisse généralement. Le poids augmente. Les téguments au siège de la lésion, prennent une coloration normale et le malade accuse une euphorie manifeste.

Certes nous n'avons pas eu la prétention d'exposer dans notre thèse une thérapeutique dont le succès soit absolu La« tuberculose n'est pas vaincue » par ce moyen.

Mais il est indiscutable qu'un certain nombre de malades ont dû à ce traitement, soit de guérir, soit d'échapper à des mutilations, ainsi que le prouvent les observations I, III, IV, VII, IX, X, XIII, XV, XIX.

Pour les vingt cas de notre thèse, voici les résultats obtenus.

Guéris	8	8.40 %
Améliorés ...	7	7.35 %
Stationnaires	5	5.25 %
Aggravés ...	0	0.0 %

—Les malades qui n'ont retiré aucun bénéfice des injections vaccinales sont en général des grands infectés ou des vieillards.

Il serait désirable de pouvoir discerner à l'avance les cas susceptibles d'évoluer favorablement sous l'influence

du vaccin et de pouvoir au cours du traitement contrôler le degré de vaccination obtenu.

Nous reconnaissons ne pas être fixé à ce sujet. Peut être la réaction de Besredka sera-t-elle susceptible de nous procurer les renseignements qui nous manquent.

Cette réaction a été recherchée systématiquement avant, pendant et après le traitement des derniers malades cités dans nos observations. Elle est ordinairement renforcée par l'emploi du vaccin, car la fixation des doses hémolytiques augmentent. On peut en déduire que ce vaccin est réellement actif ou tout au moins qu'il est bien constitué par des espèces bactériennes dérivant du bacille de Koch acido-résistant habituel.

En somme, nous pouvons conclure que le vaccin de Vaudremer a guéri de nombreux malades. Mais, il faut attendre quelques années pour savoir si les guérisons actuelles sont définitives et complètes et juger alors de son efficacité réelle qui, à notre avis, ne fait pas de doute.

Vu le Doyen,
ROGER

Vu le Président de Thèse,
LECENE

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

ARLOING. — Acad. sciences, 18 juin 1906; 20 janv. 1908; 27 nov. 1909 (Vaccin de Arloing).

ARLOING ET DUFOURT. — Formes filtrantes du B. K. : Soc. de biologie, Lyon, 15 juin 1925.
Soc. études sc. tub. Paris, 13 juin 1925.

ARLOING, DUFOURT ET MALARTRE. — Variations morphologiques et pathogènes du B. K. : Paris médical, 2 janv. 1926 p. 22.

ARLOING ET MALARTRE. — Aspect coupes de culture de B. K. sur pommes de terre : Soc. biologie, Lyon, 27 avril 1925, p. 1303; Soc. biologie, 27 juin 1925, p. 225.

ARLOING ET THÉVENOT. — Action des sels de terres rares sur le développement et morphologie du B. K. : Soc. études sc. tub. 14 mai 1921.

BEHRING. — La bovovaccination : Tuberk. Beitr. zur. exp. Thérapie, Marbourg, 1902 fas 5, 7, 8.

BEZANÇON ET HAUDUROY. — Section études sc. tub. 12 janv. 1924. Revue de la tub. 1924, n° 2 p. 215.

BRUNO POLETTINI. — Sur la culture du B. K. Pathologica 1 fév. 1923, p. 104.

BRUSCHETTINI (Méthode de) Congrès de Rome, avril 1912. Tuberculosis 1914. vol. XIII, p. 432.

CALMETTE. Infection bacillaire et tub. : Edit. 1922, page 579.

CALMETTE ET GUÉRIN. —Essais d'immunisation par voie digestive : Annales Inst. Pasteur, oct. 1905,mai et août 1906.

Essais vaccination par bacilles bilies : Acad. Sciences 28 déc. 1908, 2 nov. 1909. Ann. Inst. Pasteur, sept. 1911, fév. 1913, avril 1914.

DEMBINSKI. — Essais vaccination par bac. tués par chauffage. Soc. biologie, 21 nov. 1923.

DURAND. —Formes filtrantes du B. K. : Acad. méd. 19 janvier 1926. Concours méd. 28 fév. 1926 p. 544.

DURAND ET VAUDREMER. — Retour au type classique du B. K. filtré après passage sur péritoine du cobaye : Soc. biologie, 5 avril 1924, p. 916.

FERRAN (de Barcelone). Travaux sur la nouv. bactériologie tub. Barcelonne 1913, 1919. Mutations du B. K. : Inst. Ferran, Barcelonne, 1923.

FONTES.— Action diastasique sur les B. K. : Wien. klin. Woch, 1905, n° 141. Filtration des B. K. : Annales Institut Oswaldo Cruz t. II, 1910.

FRIEDMANN (méthode de) : Deutsch med. Woch. 1903, n° 50; 1904, n° 5 et 46. — Berlin : klin. Woch, 1921. Hygiène. Laboratory Treasury dep Washinghton, oct. 1914.

GESSARD. — Milieux solides de culture du B. K. : Annales Inst. Pasteur, 1891 p. 78. — 1920 p. 92.

GESSARD ET VAUDREMER. — Divers modes de culture du B. K. Soc. de biologie, 4 nov. 1922, p. 1012 — mars 1924, p. 732.

GRANCHER ET MARTIN. — Essais de vaccination par les bacilles atténués : Revue tub. 1893, p. 289.

HAUDUROY. — Recherches récentes sur le B. K., les travaux de Vaudremer : Sciences médicoles, 12 mars 1926, p. 8.

HAUDUROY ET VAUDREMER. — Recherche sur les formes filtrables du B. K. : Soc. biologie, 22 déc. 1923, p. 1276.

HEYMANS (de Gand) (méthode de) : Bulletin de l'Acad. roy. de Belgique, 1904, p. 780.

KLIMMER (de Dresde) : l'Antiphymatol : Zeitsch. fur Thiermedicin, 1908, p. 81.

KOCH (R.) ET SCHUTZ, Neufeld et Miessner : le Tauruman : Deutsch med. Woch, 1904. Zeitsch f. Hyg. 1905, vol. LI.

LAWRENCE FLICK. Reports of the Henry Phipp's Institute Philadelphie, 1904 et suiv.

LEVY, BLUMENTHAL et Marxner : Le Tébéau : Centralbl. f. Bakt Orig. XLII, XLVI, XLVII.

MARINO. — Atténuation de la virulence du B. K. par tube digest. de la sangsue : Soc. biologie, 29 juill. 1911.

MARTIN ET VAUDREMER. — Du traitement du B. K. par divers réactifs : Soc. de biologie, 5 mars 1898, 19 nov. 1898, 13 oct. 1906, p. 258. Congrès de Médecine, Paris, 1900 (Section bactério et parasitologie). Société études scientif. tub. 11 mars 1909.

MEYER Fritz. — Action du sérum de Rüppel et Rickmann sur les B. K. : Berlin : klin. Woch, 16 mai 1910.

MOLLERS ET AEINEMAN. — De la tuberculinothérapie : Veröffentlichungen der R. Koch, Stiftung, fasc 3, 1912.

PASSINI et Wittgenstein : Auto-tuberculino-vaccination : Wien klin Woch, n° 30, 1911.

VALLÉE. — B. K. traités par les réactifs dissolvant les lipoïdes : Annales Inst. Pasteur, 1909, p. 600.

VALLÉE ET GUINARD : Vaccination par virus tuberculeux sensibilisé : Acad. des sciences, 2 mai 1910.

VALTIS. — Formes filtrables du B. K. : Soc. de biologie, 19 janv. 1924. Section études sc. Œuvre de tub. 12 janv. 1922. Annales Inst. Pasteur, juin 1924, n° 6.

VAUDREMER. — Annales Inst. Pasteur, mars 1910. Société biologie, 1912, p. 501, 1913, p. 278 et 752.

Tuberculine et milieux de culture du B. K. : 30 avril 1921, p. 775.

Un procédé de culture homogène du B. K. : 10 déc. 1921, p. 1055.

Notes de tuberculose : La Médecine, mars, mai 1921.

Pléomorphisme du B. K. : La Médecine, mars, mai, 1922.

Le B. K. acido-résistant facultatif : Soc. Biologie, fev. 1921, p. 259.

Formes filtrables du B. K. : Soc. Biologie, 9 juin 1923, p. 80.

Le B. K. « Sclerothrix Kochii » : Congrès med. Bordeaux, sept. 1923. Paris médical, 5 janv. 1924, p. 26.

Revue de la tuberculose, 1924, n° 2, p. 221.

Bull. Soc. méd. dispensaires Off. p. Hyg. sociale 1924, n° 2.

Essais bactériothérapiques dans tub. chirurgicales : Presse médicale 1924, n° 81.

Cultures du B. K. sur gélose : Soc. Biologie, 26 janv. 1926, p. 120.

VAUDREMER ET MONDET. — Essai vaccination antituberculeuse cobaye : Soc. Biologie : 28 fev. 1925, p. 558.

VAUDREMER ET PAULIN : Essais bactériothérapiques dans les tuberculoses chirurgicales (Travaux clinique chir. Salpétrière).